

1

LA DICLOTIDINA ASOCIADA A LA 5-nitro-2-furaldehído acetilhidrazona SULFA-
QUINOXALINA Y CICLO-HEXADIENOL-ONA-1-SULFONATO DE DIETILAMINA EN EL TRATA-
MIENTO DE LAS COCCIDIOSIS.-

Symposium Patol. Aviar, July 1965, Tanagone

COMUNICACION PREVIA

=====

por el Dr. Jaime ROCA TORRAS -Veterinario-

No pecaremos de exagerados si afirmamos que la coccidiosis, en sus diversas formas, continúa siendo uno de los principales problemas que nos plantea nuestra patología aviar. Bien es verdad que frente a la misma se viene batallando desde hace tiempo y que a pesar de los sensacionales hallazgos en terapéutica preventiva y curativa, las pérdidas que sigue ocasionando son incalculables.

La gran gama de fármacos utilizados en la terapéutica curativa, nos indica claramente que en la actualidad el problema no está resuelto; no obstante, y desde un principio, fueron las sulfamidas las que ocuparon y siguen ocupando un lugar muy destacado en esta lucha.

DIFICULTADES EN LA LUCHA ANTICOCIDIOSICA

Para evidenciar estas dificultades, es conveniente que repasemos, aún cuando sea muy someramente, el ciclo evolutivo de las eimerias patógenas para las aves. Las eimerias pasan por dos fases; una, no parásita o externa, durante la cual el coquiste en el medio exterior evoluciona esporulando y convirtiéndose de no infestante en infestante; y otra, parásita o interna, durante la cual los coccidios se reproducen asexual y sexualmente hasta la formación del coquiste, teniendo lugar esta evolución en el interior de las células epiteliales y glandulares del intestino delgado, grueso y ciego.

De todo lo citado, podemos deducir las siguientes razones por las cuales es muy difícil combatir la coccidiosis:

1ª.- Por estar los parásitos intracelularmente, lo que les convierte en poco asequibles a la acción de los diversos medicamentos.

2ª.- Al ser los cocistos muy resistentes a los agentes desinfectantes, la eliminación de ellos no sólo es difícil sino imposible. Por dicho motivo, los coccidios existen en todos los gallineros, en las camas o yacijas más limpias y en todos los terrenos.

3ª.- Al provocar las modernas técnicas de explotación avícola, el hacinamiento de gran número de aves en un limitado espacio, con abundancia de oxígeno, producen, junto con la humedad y el calor, el ambiente favorable para que los cocistos esporulen en 24-48 horas y se conviertan en infestantes.

4ª.- Los cocistos se difunden indirectamente a través de todos los medios (suelo, agua de bebida, yacija, utillaje, etc., etc.)

5ª.- La elevada velocidad de reproducción de los coccidios, ya que cuando se realiza en condiciones óptimas alcanza cifras astronómicas; así, cada cocisto, puede producir 500.000 huevos durante su ciclo vital y una ave puede albergar unos 65 millones de cocistos.

6ª.- La inmunidad se establece después de la infestación y es específica para cada especie de coccidio, por lo que el problema se complica ul-

teriormente por el hecho de que las aves pueden ser expuestas como mínimo a cinco especies diferentes de coccidios durante su vida económica (en el caso claro está de ponedoras).

CONDICIONES QUE DEBE REUNIR UN FARMACO CURATIVO DE LA COCCIDIOSIS

Son las siguientes:

- 1ª.- Que sea eficaz
- 2ª.- Que sea atóxico (que no interfiera el metabolismo de la vitamina K, que no retrase el crecimiento, que no disminuya la puesta, que no origine síndromes hemorrágicos, que no trastorne la fertilidad, etc., etc.)
- 3ª.- Que sea de cómoda administración y fácil dosificación
- 4ª.- Que pueda ser administrado en el agua de bebida y que ésta no sea rechazada por las aves.
- 5ª.- Que sea económico

LA ASOCIACION DE DETERMINADOS FARMACOS PUEDE DAR LUGAR A UN SINERGISMO DE ACCION

Desde luego, podemos decir que en la actualidad no existe un fármaco que por sí solo reúna todas las condiciones anteriormente citadas y ninguno de sus inconvenientes.

No obstante y teniendo en cuenta el ciclo evolutivo del coccidio, su metabolismo, el mecanismo de acción de los diversos fármacos, etc., sí se puede encontrar una asociación de varios de ellos a fin de lograr una acción anticoccidiósica sinérgica por mecanismos de acción diferente y eliminar, al mismo tiempo, los inconvenientes de toxicidad y efectos perjudiciales al proporcionar menores concentraciones de sus componentes.

ACCION DE LAS SULFAMIDAS Y EN ESPECIAL DE LA SULFAQUINOXALINA

Desde luego, fueron los primeros fármacos que tuvieron cierta eficacia contra los coccidios. La primera que se empleó fué la sulfaguanidina.

Más tarde, fueron empleándose las sucesivas sulfamidas que se descubrieron, destacando entre las más activas la sulfamerazina, sulfametazina, sulfapirazina y, sobre todo, a la sulfaquinoxalina. Por lo que respecta a la sulfamerazina, se elimina más lentamente que la sulfametazina, consiguiéndose rápidamente altos niveles en sangre, pero tiene el grave inconveniente de que es más tóxica que la sulfametazina; de aquí que ésta haya sido usada con más profusión.

En cambio, la actividad de la sulfaquinoxalina es cuatro veces superior a la de la sulfametazina.

El gran problema de las sulfamidas, no obstante, reside en su toxicidad, que se traduce, cuando se emplean a dosis elevadas o prolongadas, en retrasos del crecimiento, aparición del síndrome hemorrágico, cristalurias renales, disminución de la puesta, etc.

Estos inconvenientes se han conseguido reducir haciendo tratamientos alternantes de 2-3 días de duración, con 2-3 días de descanso y repetir otra vez el tratamiento si es preciso.

Por lo que respecta a la sulfaquinoxalina, cuando se administra sola, la dosis curativa oscila entre 250 y 500 mgs por litro de agua de bebida durante dos - tres días, para repetirlo, si es preciso, a los tres días después. Pero esta medicación no puede aplicarse a ponedoras por los perjuicios que ocasiona sobre la puesta.

Según experiencias del investigador DORN, éste observó que la acción perjudicial de las sulfamidas se reflejaba en una acusada trombopenia en la mayoría de los animales de experimentación supervivientes, que estaba en relación con la composición, duración y dosificación del tratamiento y que podía reproducirse. Esta trombopenia tiene importancia primaria y decisiva en la tolerancia de las sulfamidas por parte de la gallina. La adición de Vitamina K₃ a dosis terapéuticas no mejora la tolerabilidad de la sulfaquinoxalina en forma significativa, aunque parece frenar algo la trombopenia. El citado autor, concluye diciendo que la profilaxis y el tratamiento del síndrome hemorrágico sulfamídico con vitamina K₃ parece tener una eficacia muy limitada.

En cuanto al mecanismo de acción de la sulfaquinoxalina, se cree que inhibe un factor fundamental para el metabolismo del coccidio, impidiendo la conversión del ácido para-amino-benzoico o vitamina H en ácido fólico; y, además, destruye la segunda generación de esquizontes y merozoitos.

ACCION DE LA DICLOTIDINA

Este nuevo compuesto sintético ha abierto grandes posibilidades en la lucha contra la coccidiosis al tener una actividad tres veces superior a la más potente de las sulfamidas (sulfaquinoxalina). Esta base nitrogenada tiene la siguiente fórmula: clorofenil-5, diamino-5,4-etil-6, diazina 1-3.

Su mecanismo de acción es desconocido. No obstante, se cree que actúa interfiriendo algún principio esencial en el metabolismo del coccidio y, muy probablemente, en fase distinta a la cual lo hace la sulfaquinoxalina, con lo que se obtendría un sinergismo de acción.

Lo que sí se ha comprobado es que, unido a dosis muy bajas de sulfaquinoxalina, ambos fármacos tienen propiedades anticoccidióticas muy marcadas y superiores a la suma de ambos.

ACCION DE LA 5-NITRO-2-FURALDEHIDO ACETIL HIDRAZONA

Este moderno nitrofurano de amplio espectro, se caracteriza por su intenso poder anticoccidiótico. Actúa en las fases primera y segunda de la reproducción asexual del coccidio.

Todo lo cual, unido a los anteriores fármacos diclotidina y sulfaquinoxalina sódica, permite el empleo de dosis bajas, eliminándose así los riesgos de toxicidad e intolerancias, sin menoscabo de su poder curativo.

ACCION DE LA CICLO-HEXADIENOL-4-ONA-1-SULFONATO DE DIETILAMINA

Se trata de un potente hemostático de síntesis, y cuya fórmula química es la que se cita. Se trata de un producto sólido, que funde a 130° C, muy soluble en agua, soluble en alcohol y algo menos en cloroformo, acetona y benceno e insoluble en éter.

Los estudios de toxicidad experimental llevados a cabo, indican que los animales de laboratorio (ratones, ratas, perros y gatos), toleran dosis veinte veces superior a la terapéutica, lo que permite una dosis manejable muy amplia.

Como es sabido, son muy frecuentes las hemorragias en las coccidiosis motivadas por descamaciones de la mucosa intestinal con destrucción de las vellosidades. La acción del potente hemostático de síntesis, ciclo-hexadienol-4-ona-1-sulfonato de dietilamina, se manifiesta disminuyendo los tiempos de sangría y coagulación y reforzando la resistencia parietal de los capilares.

Debe hacerse constar que su acción es rápida, al contrario que la de la vitamina K que es lenta. Hasta ahora, el producto más usado para combatir las citadas complicaciones hemorrágicas de las coccidiosis ha sido la vitamina K, pero debemos recordar que a excepción de las hemorragias debidas a la

deficiencia de protrombina y a las avitaminosis K, la citada vitamina carece de valor.

Por último y lo que es más importante, al aumentar este hemostático el número de plaquetas, además de obtener un claro aumento de la actividad plaquetaria, sirve para neutralizar la acción trombopénica de las sulfamidas.

En cuanto a la dosificación de este potente hemostático de síntesis, es de 20 mg por Kg de peso vivo y día cuando es administrado por vía oral; de aquí que en avicultura, si se pone en la proporción de 200 mg por litro de agua de bebida, se asegura la dosis antes citada, sin peligro posible de toxicidad alguna.

ENSAYOS EFECTUADOS

Hemos realizado diversos ensayos previos haciendo tanteos de cada uno de los citados fármacos, y teniendo en cuenta los resultados iniciales así como la acción farmaco-terapéutica de los mismos hemos adoptado la fórmula siguiente:

Cada 2 c.c. de solución medicamentosa contienen:

Diclotidina	15 miligramos
5-nitro-2-furaldehído acetyl hidrazona	20 miligramos
Sulfaquinoxalina sódica	50 miligramos
Ciclo-hexadienol-4-ona-1-sulfonato de dietilamina	200 miligramos
Solvente	c. s. p. 2 c.c.

M A T E R I A L

Grupo 1º.- 500 broilers de 5 semanas, raza pesada, crianza en suelo. Diagnóstico, coccidiosis cecal e intestinal (porción anterior intestino delgado), comprobado por autopsias e investigación microscópica; pronóstico grave.

Grupo 2º.- 500 broilers de 5 semanas, raza pesada, crianza en suelo. Diagnóstico, coccidiosis intestinal (porción anterior y media del intestino delgado); pronóstico menos grave.

Grupo 3º.- 1.900 broilers de 6 semanas, raza pesada, crianza en el suelo. Diagnóstico coccidiosis intestinal (porción anterior y media), Pronóstico menos grave.

Grupo 4º.- 880 pollitas de 3'5 meses de edad, crianza en el suelo con aseladeros en la fosa colectora. Diagnóstico coccidiosis intestinal (porción anterior y media). Pronóstico menos grave.

Grupo 5º.- 1.200 gallinas ponedoras de raza pesada, 8 meses de edad, crianza en suelo con aseladeros encima de la fosa colectora. Diagnóstico coccidiosis intestinal (porción anterior y media). Pronóstico menos grave.

En los cuatro primeros grupos las aves consumían piensos compuestos comerciales adecuados a su edad conteniendo medicamento preventivo de la coccidiosis; en cambio las gallinas del grupo 5º su pienso no llevaba preventivo.

Tengase en cuenta que cada grupo corresponde a granja diferente, y si bien las condiciones ambientales eran normales (segunda quincena de abril a primera quincena de mayo) podían existir sin embargo pequeñas diferencias. No obstante las condiciones de los gallineros en todos los grupos de las pruebas eran buenas.

En los cinco grupos de aves antes citados, aparte de la coccidio-

sis, no existían complicaciones de otras enfermedades al menos en grado ostensible.

La vía de administración del medicamento ha sido en el agua de bebida, a razón de 2 c.c. de la citada solución medicamentosa por cada litro de agua y por espacio de tres días seguidos, para a continuación dar tres días agua normal, y repetir el tratamiento por otros tres días más.

En los grupos 1º y 3º el primer tratamiento sólo duró 2'5 días en vez de tres, y en el grupo 5º sólo se trataron a las aves tres días seguidos y sin repetir el tratamiento.

R E S U L T A D O S

Las aves tratadas correspondientes a los grupos 1º y 3º a las 36 horas de tratamiento remitieron los síntomas (tanto los intestinales como su aspecto general), no obstante a los 3 días siguientes se repite el tratamiento curando completamente, destacando el que a pesar de los 6 días de tratamiento no se observan en los pollos ni signos de abatimiento (cosa frecuente con los tratamientos a base de sulfamidas) ni síndrome hemorrágico.

Las aves del grupo 2º también curaron rápidamente, además este lote de pollos pudo examinarse la canal cuando tuvo lugar su sacrificio a los 55 días de edad no observándose lesiones intestinales apreciables.

Las pollitas del grupo 4º remitieron a las 48 horas tanto los síntomas intestinales como hemorrágicos, no apreciándose signos de abatimiento.

Y por último las gallinas del grupo 5º que estaban con una puesta del 58 % con tendencia a la baja, además de remitir los síntomas, ni durante el tratamiento ni la semana subsiguiente al mismo hubo descenso ostensible de la puesta.

D I S C U S I O N

En vista de los resultados obtenidos se desprende que son francamente alentadores, ya que en los cinco grupos citados se obtuvo la curación clínica de los enfermos no apareciendo ningún grado de toxicidad (y que con tanta frecuencia se presentan como consecuencia de los tratamientos sulfamídicos bien sea originando retrasos de crecimiento, disminuyendo la puesta, aparición de síndromes hemorrágicos, etc. etc.), por lo cual nos parece lo suficientemente interesante para continuar y ampliar estas experiencias así como hacer pruebas comparativas de crecimientos y aumentos de peso con otros fármacos.

De nuestros ensayos se deducen las siguientes conclusiones prácticas:

1ª.- La eficiencia curativa contra la coccidiosis de las aves con la asociación medicamentosa antes citada, a pesar de las bajas dosis empleadas.

2ª.- La baja dosis empleada de sulfaquinoxalina sódica, ya que esta cantidad representa sólo la décima parte de la que se emplea normalmente en los tratamientos curativos, de aquí la atoxicidad de la asociación.

3ª.- El que la citada asociación sea totalmente soluble en el agua de bebida, ya que de otro modo al no repartirse uniformemente en el agua daría lugar a dosis insuficientes o bien a intoxicaciones.

4ª.- Al empleo por primera vez y en forma efectiva del potente coccidiostático Diclotidina, así como del potente hemostático desíntesis denominado Ciclo-hexadienol-4-ona-1-sulfonato de dietilamina.

R E S U M E N

En primer lugar se exponen las razones por las cuales es muy difí-

cil combatir las coccidiosis, para después citar las condiciones ideales que debe reunir un fármaco curativo de la coccidiosis. Se hace un estudio sucinto de las sulfamidas como agentes curativos, se citan los inconvenientes de su toxicidad, así como el mecanismo de acción de la sulfaquinoxalina. Se estudia al nuevo compuesto de síntesis denominado Diclotidina de marcada acción contra los coccidios, y que cuando se asocia a la sulfaquinoxalina, ambos fármacos tienen propiedades anticoccidiósicas muy marcadas y superiores a la suma de ambos.

Se señala que para combatir las hemorragias tan frecuentes en la coccidiosis se emplee el potente hemostático de síntesis denominado Ciclohexadienol-4-ona-1-sulfonato de dietilamina a la par que neutraliza la acción trombopénica de la sulfaquinoxalina.

A continuación se describen los resultados obtenidos con la asociación medicamentosa objeto de este estudio con cinco grupos de aves destacando los buenos resultados obtenidos a la par que no se observan síntomas de toxicidad ni reacciones secundarias.

Barcelona, 26 de Junio de 1.965